

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/032932 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/496,  
A61P 25/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009738

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 2003 (03.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 46 357.3 4. Oktober 2002 (04.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTOSZYK, Gerd  
[DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331 Weiterstadt (DE). VAN  
AMSTERDAM, Christoph [DE/DE]; Schepp-Allee 47,  
64295 Darmstadt (DE).

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse  
250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF 5-HT<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF SLEEP DISORDERS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-HT<sub>2</sub>-REZEPTORANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHLAFSTÖ-  
RUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists for producing a medicament which extends non-REM  
sleep and REM sleep.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung 5-HT<sub>2</sub>Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels  
zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.

WO 2004/032932 A1

# **VERWENDUNG VON 5-HT<sub>2</sub> REZEPTORANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.

Neuartige N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 01/07435 bekannt. Die Substanzen zeigen bei guter Verträglichkeit unter anderem Wirkungen auf das Zentralnervensystem und verfügt dabei über wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie weisen eine starke Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf, wobei sie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften besitzen.

Ferner ist aus der WO 01/07435 bekannt, daß sich besagte N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen eignen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall (hier beispielsweise Traumata) und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika (z.B. dystone Syndrome, von durch Neuroleptika induzierte Muskelsteifheit, Tremor (inkl. substanzinduzierte Tremorformen) oder extrapyramidale Bewegungsstörungen) sowie des Morbus Parkinson, inkl. dopaminomimetischer Nebenwirkungen herkömmlicher Parkinson-Medikamente, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sich die Substanzen als Therapeutika zur Behandlung von Hirntraumata (z.B. nach Kopfverletzungen) oder Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoff für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten

(obsessive-compulsive disorder, OCD), inklusive der anankastischen Spektrumsstörungen (obsessive-compulsive spectrum disorders OCSD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch (inkl. von durch Substanzmissbrauch induzierten Störungen) und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension, gastrointestinalen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Zudem eignen sich die N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung.

Weitere Verwendungen dieser N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate sind in der WO 03/045392 beschrieben: So eignen sich die Substanzen auch zur Behandlung von Fettsucht, Subtypen der Angst, Subtypen der Schizophrenie und Typen von Demenz unterschiedlichen Ursprungs sowie zur Therapie von Aggressionsstörungen, der Parkinson-Krankheit, Aufmerksamkeitsdefizitstörungen mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen. Schließlich können sie in der Zusatzbehandlung bei einer niedrigdosierten Neuroleptika-Behandlung eingesetzt werden.

Der vorliegenden Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, weitere wertvolle pharmazeutische Verwendungen für die vorgenannten N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate zu finden.

Zwar ist die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Schlafstörungen sowie Schlafapnoe aus der WO 01/07435 bekannt; überra-

schenderweise wurde jedoch nun gefunden, daß sie - im Unterschied zu herkömmlichen Schlafmitteln - die pharmakologisch bedeutsame Fähigkeit besitzen, beide Schlafanteile, das heißt den nonREM-Schlaf (einschließlich dessen Slow-Wave-Anteile) und den REM-Schlaf zu verlängern.

5

Viele Personen leiden unter Schlafstörungen, die zum einen Symptom einer Erkrankung sein können, zum anderen aber auch ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Dreißig Prozent der Erwachsenen leiden unter Schlafstörungen.

10

Schlafstörungen können sich auf unterschiedliche Weise äußern: Einschlafstörungen sind charakterisiert durch die Länge des Zeitraumes, den ein Mensch zum Einschlafen braucht. Liegt diese Zeit über dreißig Minuten, so kann man von Einschlafstörungen sprechen. Der Betroffene liegt dann oft lange wach, was in extremen Fällen sogar stundenlang andauern kann.

15

Leidet ein Patient unter vorzeitigem Aufwachen, so spricht man von Durchschlafstörungen. Das ist aber nur dann der Fall, wenn das Aufwachen vor Ablauf von sechs Stunden drei mal pro Woche geschieht. Oft wird der Schlaf dann als oberflächlich und wenig erholsam beschrieben.

20

Von vorzeitigem Erwachen spricht man, wenn der Betroffenen häufig viel zu früh aufwacht, und dann nicht mehr einschlafen kann.

25

Der Schlaf des Menschen und vieler Säuger, wie bspw. auch Nagetieren läßt sich grob in die beiden Stadien REM (=rapid eye movement) und non-REM unterteilen, die während des Schlafs mehrmals im Wechsel auftreten. Wie der Name schon sagt, bewegen sich in der REM-Phase die Augen heftig in den Augenhöhlen unter den geschlossenen Lidern. Diese Phase ist die intensivste Traumphase beim Menschen. Beim nonREM-Schlaf werden 4 Stadien unterschieden, von denen die Stadien 3 und 4 als "Slow-Wave-Schlaf" bezeichnet werden.

30

35

Zur Erzielung einer maximalen Erholungswirkung beim Schlaf kommt es auf eine optimale Schlafarchitektur, das heißt auf ein ausgewogenes Verhältnis beider Schlafphasen zueinander an. Dabei sollte sich die Gesamtschlafdauer wie folgt auf die einzelnen Schlafstadien verteilen:

nonREM Stadium 1:	5%
nonREM Stadium 2:	50 %
nonREM Stadium 3 und 4:	20%
REM:	25%

Während gängige Schlafmittel lediglich die nonREM-Schlafdauer verlängern, wobei die REM-Schlafdauer unverändert bleibt oder sogar verringert wird, erhöhen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die REM-Schlafdauer, was zu einer verbesserten Schlafarchitektur führt. Auf dem Markt befindliche Mittel - wie etwa Triazolam, Zolpidem oder Zopiclon - dagegen verkürzen sogar den REM-Schlaf.

Es war bereits seit längerem bekannt, daß die Verlängerung des nonREM-Schlafs (insbesondere des Slow-Wave-Anteile) bei der Ratte (Dugovic und Wauquier, Eur. J. Pharmacol. 137, 145-6, 1987) und auch beim Menschen (van Laar et al., Psychopharmacology (Berlin). 154, 189-97, 2001) durch 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten bewirkt wird. Es war aber unklar, welcher Rezeptor-Subtyp für diesen Effekt verantwortlich ist. Zunächst wurde der 5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor favorisiert (Sharpley et al., Neuropharmacology 33, 467-71, 1994).

Später wurde in der WO 00/12090 ein selektiver Antagonist des Rezeptors 5-HT<sub>2A</sub>, R-(+)-alpha-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-4-piperidinmethanol, offenbart, der unter anderem zur Behandlung von Schlafstörungen geeignet ist, wobei er insbesondere eine Verlängerung der Slow-Wave-Phasen 3 und 4 des nonREM-Schlafs bewirkt.

Von nicht-selektiven 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonisten, wie Nefazodone, wurde hingegen berichtet, daß sie zwar den REM-Schlaf verlängern, die Slow-Wave-

Anteile des nonREM-Schlafs jedoch unverändert lassen (Sharpley und Cowen, Biol. Psychiatry 37, 85-98, 1995).

5       Zwar ist mit dem früher einmal unter dem Namen Contergan vermarkteten Thalidomid ein Schlafmittel bekannt, das ebenfalls beide Schlafphasen verlängert; jedoch ist diese Substanz kein 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist.

10       Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist kein Antagonist der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren bekannt, der in der Lage ist, sowohl den nonREM- als auch den REM-Schlaf zu verlängern. Mit der vorliegenden Erfindung wurde somit ein neuartiges Wirkprinzip aufgefunden, welches neue Möglichkeiten der Schlafverlängerung und damit neue Formen der Therapie von Schlafstörungen  
15       eröffnet.

Dabei werden vorzugsweise die folgenden Verbindungen verwendet, die in der WO 01/07435 - gegebenenfalls in der Form eines ihrer Salze - näher charakterisiert sind:

20       (1H-Indol-4-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,  
      (1H-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (1H-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (3-Formyl-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
25       (1H-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (1H-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. (1H-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
30       (3-Cyan-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (1H-Indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,  
      (1H-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (3-Formyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
35       (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
      (2,3-Dimethyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,

(3-Formyl-1H-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(1H-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

5 (1H-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-5-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

10 (3-Cyan-1H-indol-4-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

15 (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1H-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-

methanon, (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,

(3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist die Verwendung von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon und (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

25 Ganz besonders bevorzugt ist (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon.

30 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, insbesondere 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten, zur Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.

35 In diesem Zusammenhang stellte sich heraus, daß sich die erfindungsgemäßen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate dabei besonders zur Behand-



lung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem Erwachen am Morgen eignen.

5 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, insbesondere 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem Erwachen am Morgen.

10 Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, enthaltend den erfindungsgemäßen Wirkstoff sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.  
15 Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

20 In der erfindungsgemäßen Schlaftherapie werden die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche  
25 Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

30 Vorzugsweise werden die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten dabei in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis  
35 für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszu-

stand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

5

Die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen, insbesondere anderen Schlafmitteln, in der Behandlung der erwähnten Krankheiten eingesetzt werden.

10

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schlafmitteln in der zuvor beschriebenen Schlaftherapie.

15

Eine konkrete Anleitung zur Synthese der hier beschriebenen 5-HT-Rezeptor-antagonistischen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate kann der WO 01/07435 entnommen werden.

20

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale); parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

35

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A1: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel A2: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel A3: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs, 9.38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$ , 28.48 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$  und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel A4: Salbe

Man mischt 500 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel A5: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel A6: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel A7: Kapseln

2 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel A8: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-antagonistischen N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate stellt sich, wie am Beispiel von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon beschrieben, wie folgt dar:

In Versuchen, bei denen die Hirnströme der Ratte über 6 Stunden während der Dunkelphase aufgezeichnet wurden, haben die Erfinder der vorliegenden Patentanmeldung herausgefunden, daß (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon bei einer Dosis von 3 mg/kg per

os einen maximalen Anstieg des nonREM-Schlafs um ca. 5 Minuten pro Stunde bewirkt, wogegen der durchschnittliche Anstieg bei ca. 4 min/h liegt.

5 Die Vergleichssubstanz Triazolam dagegen verlängert den nonREM-Schlaf bei einer Dosis von 0,1 mg/kg um 2 min/h und bei einer Dosis von 0,4 mg/kg um 6,5 min/h, was bei Triazolam dem maximalen Effekt entspricht.

10 Unter den gleichen Bedingungen verlängert Zolpidem den nonREM-Schlaf um 5 min/h bei 5 mg/kg und 7 min/h bei 10 mg/kg. Zopiclon (2,5 - 5 mg/kg) zeigt einen vergleichbaren Effekt.

15 Damit ist (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon in seiner Fähigkeit den nonREM-Schlaf zu verlängern mit den Referenzschlafmitteln vergleichbar.

20 Es gibt jedoch einen wichtigen Unterschied zwischen der erfindungsgemäßen Verbindung und den Referenzschlafmitteln hinsichtlich ihrer Wirkung auf den REM-Schlaf. Die gängigen Schlafmittel verkürzen dieses Schlafstadium: Triazolam (0,1-1,6 mg/kg) um 0,3 bis 2,1 min/h, Zolpidem (5 - 10 mg/kg) und Zopiclon (2,5 - 5 mg/kg) um 0,3 bis 1,6 min/h (die Werte beziehen sich auf eine 6stündige Aufzeichnung während der Dunkelphase an der Ratte). Diese Unterschiede rühren von einer Verringerung der Dauer der einzelnen REM-Phasen (Triazolam) oder von einer Verringerung der Anzahl dieser Phasen her (Zolpidem / Zopiclon). (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon hingegen verlängert den REM-Schlaf durchschnittlich um 0,8 min/h und mit einem Maximum von 2 min/h. Dies folgt im wesentlichen aus der Erhöhung der Anzahl der REM-Episoden.

35 Diese Eigenschaft von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon ist somit einzigartig und eröffnet neuartige Mög-

lichkeiten der Schlafverlängerung, insbesondere bei der Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen und vorzeitigem Erwachen am Morgen.

5 Die zuvor beschriebene Wirksamkeit von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon bei der Behandlung der erfindungsgemäßen Schlafstörungen kann *in vivo* wie folgt ermittelt werden.

10 Beispiel B: Behandlung von Ratten mit (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid

Zur Messung der Hirnströme werden Ratten unter Narkose EEG-  
15 Elektroden in das Gehirn implantiert. Nach einer 15-tägigen Erholungszeit werden diese Elektroden über ein flexibles Kabel an einen Verstärker angeschlossen und die Hirnströme der nicht narkotisierten Tiere über 12 Stunden aufgezeichnet.

20 Zuvor wird (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon in einer Konzentration von 0,1 ml/ 100 g Erdnußöl gelöst. Diese Lösung (compound) oder zum Vergleich lediglich das Lösungsmittel (vehicle) wird den Versuchstieren in einer Dosis von 3 mg/kg oral verabreicht. Aus den gefilterten und verstärkten Hirnstromsignalen werden über eine  
25 Spektralanalyse nach Fourier unter Einschluß bestimmter Kriterien die Schlafstadien ausgewertet. Anhand der Muster sind die Schlafstadien REM und nonREM-Schlaf identifizierbar.

30 Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1 (Wirkung der Substanz) und 2 (Signifikanzen der Meßwerte) dargestellt. Es wird deutlich, daß (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon zu einer deutlichen Verlängerung sowohl des nonREM- als auch des REM-Schlafs  
35 führt und daß diese Verlängerungen signifikant sind.

**Tabelle1:** Effekt von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf verschiedene Schlafparameter der Ratte (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler).

	REM Schlaf		NREM Schlaf		Wakefulness	
	Vehicle	Compound	Vehicle	Compound	Vehicle	Compound
Total Time (min)	35.3 $\pm$ 2.2	45.3 $\pm$ 3.8	185.8 $\pm$ 7.9	232.8 $\pm$ 13.1	497.6 $\pm$ 8.5	440.6 $\pm$ 15.1
Episode Duration (sec)	79.6 $\pm$ 3.6	93.1 $\pm$ 6.6	147.0 $\pm$ 5.4	184.8 $\pm$ 9.5	457.2 $\pm$ 31.2	422.5 $\pm$ 29.3
REM Latency (min)	3.9 $\pm$ 0.1	5.2 $\pm$ 0.3				
Inter-REM interval (min)	29.6 $\pm$ 1.7	28.8 $\pm$ 3.0				

15	Total Time:	Zeit über den Messzeitraum, der in den jeweiligen Schlafstadien verbracht wird
	Episode Duration:	Mittlere Dauer einer Episode des jeweiligen Schlafstadiums
20	REM Latency:	Zeitraum vom Beginn des Schlafes bis zum Eintreten der ersten REM-Phase
	Inter-REM interval:	Mittlere Zeit zwischen den Intervallen im REM-Stadium
25	Compound:	Bezeichnung für diejenigen Tiere, die die Testsubstanz bekommen haben.
	Vehicle:	Bezeichnung für diejenigen Tiere, die lediglich das Lösungsmittel bekommen haben.
30	Wakefulness:	Wachzustand

Bei diesem Versuch handelt es sich um eine Crossover-Studie. Das heißt, ein und dasselbe Tier bekommt wahlweise zuerst Lösungsmittel (Vehicle), nach einer Woche Wartezeit dann die Testsubstanz (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon (Compound), oder die Verabreichung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge.

**Tabelle 2: Signifikanzen der Werte aus Tabelle 1.**

5

10

	Exakte p-Werte aus ANOVA für Messwertwiederholungen
REM time	0.04
REM duration	0.1 (n.s.)
NREM time	0.01
NREM duration	0.003
Wakefulness time	0.005
Wakefulness duration	0.5 (n.s.)
REM latency	0.0002
Inter-REM interval	0.8 (n.s.)

15

n.s.: die jeweiligen Meßwerte aus Tabelle 1 sind nicht signifikant

20

Die gemessenen Werte nach Vehicle- bzw. nach Compound-Applikation werden mit dem statistischen Verfahren der Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) miteinander verglichen. Der p-Wert ist ein statistisches Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Unterschied zwischen den Messwerten zufällig auftritt oder durch die Substanzapplikation bedingt ist. Internationalen Standards zufolge wird ein p-Wert von unter 0,05 als "signifikant" bezeichnet.

25

30

35

Aus Abbildung 1 wird deutlich, daß beim nonREM-Schlaf insbesondere die als Slow-Wave-Sleep bezeichneten Stadien 3 und 4 verlängert werden. Die Kurve zeigt den Effekt von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf die relative Deltapower im Ratten-EEG, ausgedrückt als Differenz vom Kontroll-Level (gestrichelte Null-Linie), in Abhängigkeit von der Uhrzeit. Als Deltapower oder Delta Waves werden die im EEG registrierten "langsamen" Wellen bezeichnet, die für die Slow-Wave-Sleep-Stadien kennzeichnend sind.



Für jede Ratte wurde zunächst der Stunden-Mittelwert nach Lösemit-  
tel(Vehicle-)behandlung ermittelt und vom Wert nach Substanzbehandlung  
abgezogen. Die relative Deltapower ist insgesamt signifikant erhöht.

5

10

15

20

25

30

35

## Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zu Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 10 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Antagonisten des 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorsubtyps 5-HT<sub>2a</sub> handelt.
- 15 3. Verwendung von 5-HT<sub>2a</sub>-Rezeptorantagonisten gemäß Anspruch 2, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus  
(a) (3-Aminocarbonyl-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,  
(b) (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon  
20 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Medikaments zur Verlängerung sowohl des non-REM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 25 4. Verwendung von (3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlängerung sowohl des nonREM-Schlafs als auch des REM-Schlafs.
- 30 5. Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur  
35 Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen sowie vorzeitigem

Erwachen am Morgen.

- 5      6. Verwendung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Schlafmitteln.

10

15

20

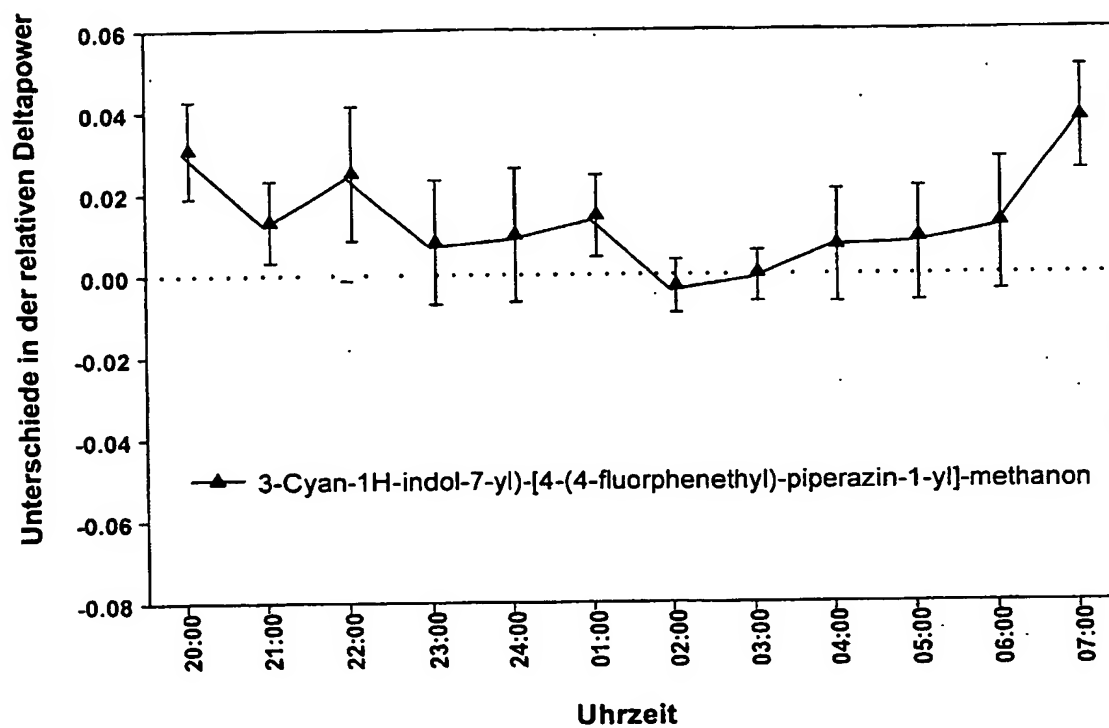
25

30

35

1/1

**Abb. 1:** Wirkung von 3-Cyan-1H-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon auf die relative Delta power  
(Unterschiede zum Kontrolllevel)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09738

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/496 A61P25/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 45392 A (MERCK PATENT GMBH) 5 May 2003 (2003-05-05) page 1, line 1 - line 29 page 8, line 23 - line 24 page 8, line 31 - line 34 page 11, line 2	1-6
X	DE 101 02 944 A (MERCK PATENT GMBH) 25 July 2002 (2002-07-25) page 2, line 3 - line 17 page 2, line 22 --- -/--	1-6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2004

Date of mailing of the international search report

13/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09738

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 01 07435 A (AMSTERDAM CHRISTOPH VAN ;BOETTCHER HENNING (DE); MERCK PATENT GMBH) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application page 1, line 1 -page 2, line 7 page 3, line 29 page 18, line 15 - line 16 page 19, line 22 - line 25 -----</p>	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09738

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0345392	A	05-06-2003	DE	10157673 A1	05-06-2003
			WO	03045392 A2	05-06-2003
DE 10102944	A	25-07-2002	DE	10102944 A1	25-07-2002
			CA	2435426 A1	01-08-2002
			CZ	20032202 A3	14-01-2004
			WO	02059092 A1	01-08-2002
			EP	1353906 A1	22-10-2003
			SK	10462003 A3	02-12-2003
WO 0107435	A	01-02-2001	DE	19934433 A1	25-01-2001
			AT	236877 T	15-04-2003
			AU	6270400 A	13-02-2001
			BR	0012607 A	09-04-2002
			CA	2383779 A1	01-02-2001
			CN	1364157 T	14-08-2002
			CZ	20020068 A3	17-04-2002
			DE	50001729 D1	15-05-2003
			DK	1198453 T3	21-07-2003
			WO	0107435 A2	01-02-2001
			EP	1198453 A2	24-04-2002
			ES	2192535 T3	16-10-2003
			HU	0201988 A2	28-11-2002
			JP	2003505458 T	12-02-2003
			NO	20020307 A	21-03-2002
			PL	353446 A1	17-11-2003
			SI	1198453 T1	31-10-2003
			SK	512002 A3	09-05-2002
			ZA	200201486 A	21-05-2003

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K31/496 A61P25/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03 45392 A (MERCK PATENT GMBH) 5. Mai 2003 (2003-05-05) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 29 Seite 8, Zeile 23 - Zeile 24 Seite 8, Zeile 31 - Zeile 34 Seite 11, Zeile 2	1-6
X	DE 101 02 944 A (MERCK PATENT GMBH) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Seite 2, Zeile 3 - Zeile 17 Seite 2, Zeile 22	1-6

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Economou, D



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 07435 A (AMSTERDAM CHRISTOPH VAN ;BOETTCHER HENNING (DE); MERCK PATENT GMBH) 1. Februar 2001 (2001-02-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 -Seite 2, Zeile 7 Seite 3, Zeile 29 Seite 18, Zeile 15 - Zeile 16 Seite 19, Zeile 22 - Zeile 25 -----	1-6

# INTERNATIONALES RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09738

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0345392	A	05-06-2003	DE	10157673 A1	05-06-2003
			WO	03045392 A2	05-06-2003
DE 10102944	A	25-07-2002	DE	10102944 A1	25-07-2002
			CA	2435426 A1	01-08-2002
			CZ	20032202 A3	14-01-2004
			WO	02059092 A1	01-08-2002
			EP	1353906 A1	22-10-2003
			SK	10462003 A3	02-12-2003
WO 0107435	A	01-02-2001	DE	19934433 A1	25-01-2001
			AT	236877 T	15-04-2003
			AU	6270400 A	13-02-2001
			BR	0012607 A	09-04-2002
			CA	2383779 A1	01-02-2001
			CN	1364157 T	14-08-2002
			CZ	20020068 A3	17-04-2002
			DE	50001729 D1	15-05-2003
			DK	1198453 T3	21-07-2003
			WO	0107435 A2	01-02-2001
			EP	1198453 A2	24-04-2002
			ES	2192535 T3	16-10-2003
			HU	0201988 A2	28-11-2002
			JP	2003505458 T	12-02-2003
			NO	20020307 A	21-03-2002
			PL	353446 A1	17-11-2003
			SI	1198453 T1	31-10-2003
			SK	512002 A3	09-05-2002
			ZA	200201486 A	21-05-2003